

学位論文の要約

One-year efficacy of adjunctive use of Ripasudil, a rho-kinase inhibitor, in patients with glaucoma inadequately controlled with maximum medical therapy

(最大治療下で眼圧コントロール不十分な緑内障患者に対する
リパスジル追加投与の治療効果)

Hiroshi Inazaki

稲崎 紘

Ophthalmology & Micro-technology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 視覚再生外科学

(Doctoral Supervisor : Kazuaki Kadonosono, Professor)

(指導教員 : 門之園 一明 教授)

One-year efficacy of adjunctive use of Ripasudil, a rho-kinase inhibitor, in patients with glaucoma inadequately controlled with maximum medical therapy

(最大治療下で眼圧コントロール不十分な緑内障患者に対する
リパスジル追加投与の治療効果)

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00417-017-3727-5>

本文

1. 序論

緑内障は視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより、視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である。日本人においては、中途失明の原因の第 1 位であり、その有効な治療法の開発が求められている。現在、緑内障治療は眼圧降下させることが進行抑制となる唯一のエビデンスであり、薬物治療、レーザー治療、手術療法による治療がなされている。なかでも、薬物治療は簡便性、持続性から第一選択とされている。薬物治療は眼房水産生の抑制、もしくは房水流出の促進させることによる眼圧下降の 2 つのターゲットがある。房水流出路は線維柱体シュレム管経路（主経路）とぶどう膜強膜流出路（副経路）の二つの経路があり、いずれかの流出を促進させることにより眼圧下降をもたらす。

リパスジル点眼液は Rho キナーゼ阻害薬であり、房水流出路である線維柱体シュレム管経路で線維柱体に作用し、細胞骨格を変形させることにより流出を増大させる作用機序を持つ。既存点眼にはない作用機序であり、多剤との併用においても、さらなる眼圧下降作用を示すことが期待される。

緑内障は病期に応じて目標眼圧が設定される。その眼圧値に対して眼圧コントロール不十分で視野進行があれば点眼の変更や、追加を行う。点眼を複数組み合わせてもコントロール不十分であればレーザー治療や緑内障手術が検討される。しかし、緑内障手術は周術期を含め、術後管理を慎重に行う必要があり、頻繁な外来通院を必要とする場合もあるなど負担が多い。患者負担の観点から緑内障手術ができない症例も一定の割合で存在し、手術までの期間を延長もしくは回避させる可能性のある治療が求められている。

リパスジル点眼は既存薬とは異なる作用機序を有しており、すでに数種類の点眼を併用

して治療している患者に対して追加投与した場合においてもさらなる眼圧降下が得られ、薬物治療の延長による観血的治療の回避の可能性がある。

そこで今回、我々はすでに多剤併用で治療されているが、目標眼圧に対して、眼圧コントロールが不十分である緑内障患者に対してリパスジル点眼を追加投与し、その眼圧下降の有効性や安全性について検討を行った。

2. 方法

開放隅角緑内障もしくは正常眼圧緑内障の診断ですでに 3 剤、4 剤で加療されているうち、眼圧コントロール不良である 39 例 39 眼（男性 16 例 16 眼、女性 23 例 23 眼）を対象とした。静的視野検査（Humphrey visual field test）を行い、Mean deviation（MD）値 -6dB までを初期緑内障、-6dB から -12dB までを中期緑内障、-12 dB 以下を後期緑内障と定義した。それぞれの目標眼圧を 18 mmHg、15 mmHg、12 mmHg と設定した。その目標値を達成できない患者を眼圧コントロール不良とし、適応基準を満たした患者に対して、すでに使用している点眼に加え、リパスジル点眼を 1 日 2 回（午前 8 時と午後 8 時）に追加投与した。投与開始後、1 か月毎に眼圧、前眼部所見（結膜充血の程度、角膜所見、生体染色検査、眼瞼結膜）、自覚症状の有無を前向きに検討した。

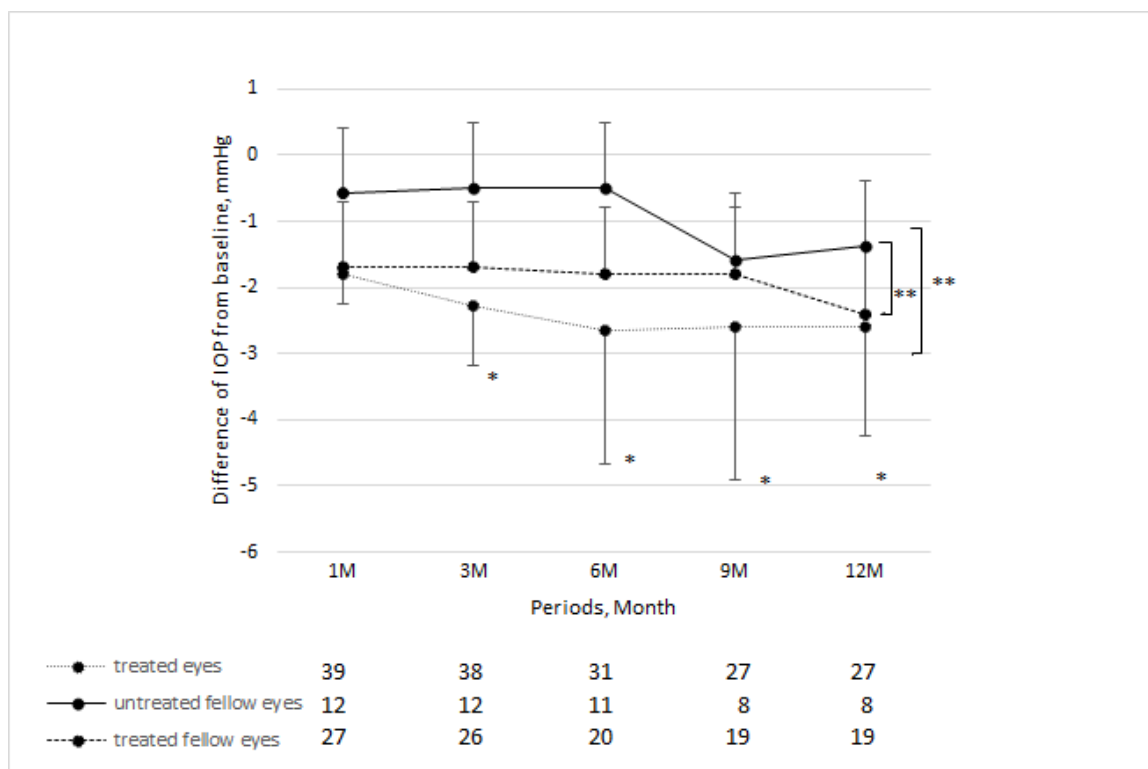
3. 結果

39 眼中 12 眼が脱落し、27 眼が開始 1 年間観察可能であった。平均眼圧の推移はベースライン、開始 1 か月、3 か月、6 か月、9 か月、12 か月後においてそれぞれ $17.9 \pm 4.5 \text{ mmHg}$ 、 $16.1 \pm 5.0 \text{ mmHg}$ 、 $15.6 \pm 4.1 \text{ mmHg}$ 、 $15.4 \pm 3.9 \text{ mmHg}$ 、 $15.3 \pm 4.1 \text{ mmHg}$ 、 $15.3 \pm 4.5 \text{ mmHg}$ であった。眼圧下降率は 19.3% であった。有害事象に関しては眼瞼炎（3/39）、アレルギー性結膜炎（2/39）、眼痛（1/39）であった。脱落例は 12 例のうち、眼圧下降不十分が 7 例、眼瞼炎が 3 例、眼痛、結膜充血が 1 例ずつであった。有害事象に関しては投薬の中止により改善がみられた。

4. 考察

開放隅角緑内障で多剤併用点眼を行っている眼圧コントロール不良の患者に対してリパスジル点眼を追加投与することによってさらなる眼圧下降降下を得ることができた。有害事象に関してはいずれも軽度のもので治療中止に伴い改善がみられた。

緑内障治療薬は様々な作用機序による眼圧下降がもたらされる。リパスジル点眼は Rho キナーゼ阻害剤であり、房水流出路である線維柱体シュレム管経路で線維柱体に作用し、細胞骨格を変形させることにより流出を増大させる既存の点眼と異なる作用機序を持つ。すでに多剤併用している患者に対する効果が不十分の場合はレーザー線維柱体形成術や緑内障手術へと患者負担のある治療を行う必要がある。リパスジル点眼を追加することによって得られた 15% 程度の眼圧下降は手術までの治療を延期もしくは行う必要がなくなる可能性を示唆する。



(図) リパスジル治療眼群,リパスジル治療無し僚眼群, リパスジル治療僚眼群の3群による治療開始における眼圧降下の比較

引用文献

Heijl A, Leske M. C., Bengtsson, B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. (2002), Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial, *Arch Ophthalmol*, 120, 10, 1268-1279.

Honjo M, Tanihara H, Inatani M, et al., (2001) Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on intraocular pressure and outflow facility, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42, 137-144

Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. (2002), The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma, *Arch Ophthalmol*, 120, 701-713.

